

12/5/1

DIALOG(R) File 351:Derwent WPI

(c) 2001 Derwent Info Ltd. All rts. reserv.

009685887 **Image available**

WPI Acc No: 1993-379441/199348

XRAM Acc No: C93-168379

Use of ditert-butyl-4-hydroxy-benzylidenyl-indoline-2-one - as an antioxidant, prostanoid synthesis inhibitor and platelet anti aggregant to treat atheroma, arteriosclerosis inflammatory diseases, etc.

Patent Assignee: ADIR & CIE (ADIR)

Inventor: ADAM G; BIZOT-ESPIARD J; CAIGNARD D; LE BAUT G; NOURRISSON M;

RENARD P; RENAUD DE LA FAVERIE J

Number of Countries: 001 Number of Patents: 001

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
FR 2689397	A1	19931008	FR 923934	A	19920401	199348 B

Priority Applications (No Type Date): FR 923934 A 19920401

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan Pg	Main IPC	Filing Notes
FR 2689397	A1	13	A61K-031/40	

Abstract. (Basic): FR 2689397 A

Use of 3-(3,5-ditert-butyl-4- hydroxybenzylidenyl) indoline-2-one derivs. and their base addn. salts (when R1 = H) in medicines, is claimed. In (I) R1 = H or CH3.

3-(3,5-ditert-butyl- 4-hydroxybenzylidenyl) indoline-2-one is pref. claimed.

USE - (I) are antioxidants and protect cellular lipids and low density lipoproteins (LDL) from peroxidn. They have a strong inhibiting effect on the biosynthesis of prostanoids. They have a platelet antiaggregant effect. Their pharmacological activity is better than that of probucol. Use of (I) and compsns. contg. (I) in the treatment and prevention of ailments due to or linked to peroxidn. phenomena, to disorders of the synthesis of prostanoids, and/or to problems of platelet aggregation, in the treatment of central or peripheral ischaemic disorders, inflammatory diseases, pain, metabolic diseases, atheroma, arteriosclerosis, respiratory diseases, asthma, emphysema, disorders of immunological origin, lupus erythematosus, allergic reactions, certain cancers, cerebral or peripheral ageing and in the prevention and treatment of damage due to surgical trauma or the reperfusion of organs, is claimed, partic. atheroma, arteriosclerosis and inflammatory diseases.

Daily dosage is 1-200mg, in one or two doses. Claimed dosage is 1-50mg. (I) appear to be nontoxic; no problems were observed at 1g/kg (p.o. mouse).

Dwg.0/0

Title Terms: DI; TERT; BUTYL; HYDROXY; INDOLINE; ONE; ANTIOXIDANT; PROSTANOID; SYNTHESIS; INHIBIT; PLATELET; ANTI; TREAT; ATHEROMA; ARTERIOSCLEROSIS; INFLAMMATION; DISEASE

Derwent Class: B02

International Patent Class (Main): A61K-031/40

File Segment: CPI

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①1 N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 689 397

②1 N° d'enregistrement national :

92 03934

⑤1 Int Cl⁸ : A 61 K 31/40

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 01.04.92.

③0 Priorité :

④3 Date de la mise à disposition du public de la
demande : 08.10.93 Bulletin 93/40.

⑤6 Liste des documents cités dans le rapport de
recherche : *Se reporter à la fin du présent fascicule.*

⑥0 Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦1 Demandeur(s) : ADIR ET COMPAGNIE — FR.

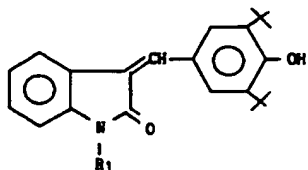
⑦2 Inventeur(s) : Le Baut Guillaume, Nourisson Marie-
Renée, Renaud de la Faverie Jean-François, Bizot-
Espiard Jean-Guy, Caignard Daniel-Henri, Renard
Pierre et Adam Gérard.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire :

⑤4 Utilisation des dérivés de la 3-(3,5-Ditert-Butyl-4-Hydroxybenzylidenyl) Indoline-2-one pour l'obtention de médicaments.

⑤7 Utilisation des composés de formule (I):



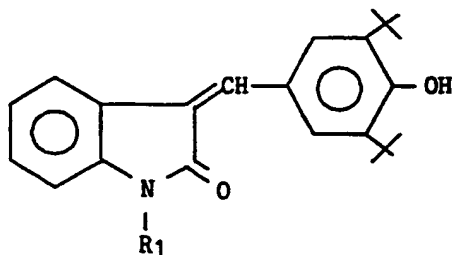
dans laquelle R₁ représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle, et de leurs sels d'addition, lorsque R₁ représente un atome d'hydrogène, avec une base pharmaceutiquement acceptable, pour l'obtention de médicaments.

FR 2 689 397 - A1



L'invention concerne l'utilisation des dérivés de la 3-(3,5-ditert-butyl-4-hydroxybenzylidényl)indoline-2-one et de leurs sels d'addition avec une base pharmaceutiquement acceptable, pour l'obtention de médicaments.

5 Plus particulièrement, la présente invention concerne l'utilisation des composés de formule (I) :



I

dans laquelle R₁ représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle, et de leurs sels d'addition, lorsque R₁ représente un atome d'hydrogène, avec une base pharmaceutiquement acceptable, pour l'obtention de médicaments.

Parmi les bases pharmaceutiquement acceptables que l'on peut utiliser pour salifier les composés utilisés selon l'invention, on peut citer, à titre d'exemples et de façon non limitative la soude, la potasse, la triéthylamine, la diéthylamine, l'éthanolamine, l'arginine, la lysine, et la diéthanolamine.

Les composés de formule (I) ont été décrits dans la publication de ZHUNGIETU et al. (Khim. Geterotsikl. Soedin., 1973, (1) : pages 40-44) comme produits de réaction d'indoles et d'hydroxyindole avec certains aldéhydes mais aucune activité pharmacologique n'a été mentionnée.

La demanderesse a découvert que les composés de formule (I) possédaient de façon surprenant des propriétés pharmacologiques très intéressantes, et qu'ils étaient donc utiles pour l'obtention de médicaments.

En effet, les composés utilisés selon la présente invention possèdent des propriétés antioxydantes très importantes. Les études pharmacologiques ont notamment montré que les composés utilisés selon la présente invention étaient doués d'activités protectrices remarquables dans le cadre des processus de peroxydations des lipides cellulaires et des lipoprotéines de faible densité (LDL).

Par ailleurs, les composés utilisés selon la présente invention présentent la particularité d'avoir un puissant effet inhibiteur sur la biosynthèse des prostanoïdes. Ils possèdent également un important pouvoir antiagrégant plaquettaire.

Les activités pharmacologiques des composés utilisés selon l'invention sont notamment très supérieures à celles du probucol, composé commercialisé de l'art antérieur.

On peut donc attendre des composés utilisés selon l'invention, qui présentent à la fois des propriétés inhibitrices de la peroxydation lipidique, de la biosynthèse des prostanoïdes, et de l'agrégation plaquettaire, une action particulièrement nouvelle et bénéfique dans les affections où interviennent une peroxydation des lipides membranaires, un dérèglement de la synthèse des prostanoïdes et/ou des troubles de l'agrégation plaquettaire.

Les composés de formule (I) peuvent ainsi être utilisés pour l'obtention de médicaments utiles dans le traitement ou la prévention des affections dues ou reliées à des phénomènes de peroxydation, à des dérèglements de la synthèse des prostanoïdes, et/ou à des troubles de l'agrégation plaquettaire, dans le traitement des désordres ischémiques centraux ou périphériques, des maladies inflammatoires, de la douleur, des maladies métaboliques, de l'athérome, de l'artériosclérose, des maladies respiratoires, de l'asthme, de l'emphysème, des maladies d'origine immunologique, du lupus érythémateux, des réactions allergiques, de certains cancers, du vieillissement cérébral ou périphérique, et dans la prévention et le traitement des dommages dus aux traumatismes chirurgicaux et à la reperfusion d'organes.

La présente invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques contenant un des dérivés de formule I, ou un de ses sels

d'addition à une base pharmaceutiquement acceptable, seul ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients inertes non toxiques.

5 Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, on pourra citer, à titre d'exemples et de façon non limitative, celles qui conviennent à l'administration orale, parentérale, nasale, rectale, perlinguale, oculaire ou pulmonaire et notamment les préparations injectables, les aérosols, les gouttes oculaires ou nasales, les comprimés simples, pelliculés ou dragéifiés, les gélules, les capsules, les suppositoires, les crèmes, pommades, et les gels dermiques.

10 La posologie utile varie selon l'âge et le poids du patient, la voie d'administration, la nature de l'affection et des traitements éventuellement associés et s'échelonne entre 1 mg et 200 mg par 24 heures en 1 à 2 prises.

15 Les exemples qui suivent illustrent l'invention et ne la limitent en aucune façon.

Exemple A : ETUDE DE L'ACTIVITE ANTIPEROXYDANTE DES COMPOSES DE FORMULE (I) UTILISES SELON L'INVENTION

20 L'action des composés utilisés selon l'invention, susceptibles de piéger les radicaux $\cdot\text{OH}$, a été étudiée d'une part, sur la peroxydation spontanée des lipides et d'autre part, sur la peroxydation induite par le système Fe^{2+} - ascorbate (10 μM - 250 μM), et ce sur des homogénats de cerveaux de rats.

25 Lors de la mesure de la peroxydation lipidique spontanée, les homogénats de cerveau de rats sont placés en présence ou en absence des composés à tester durant 60 minutes à 37°C. La réaction est arrêtée à 0°C et le dosage du malondialdéhyde est effectué à l'aide d'acide thiobarbiturique. La peroxydation lipidique est déterminée par les substances réagissant avec l'acide thiobarbiturique exprimées en nanomoles de malondialdéhyde.

30 Lors de la mesure de la peroxydation lipidique induite, la méthodologie est identique à celle précédemment décrite à l'exception de

l'addition à l'homogénat du système inducteur de radicaux : Fe^{2+} - ascorbate. Les substances de référence sont le probucol et la vitamine E.

Les concentrations des composés testés inhibant de 50 % la peroxydation du substrat sont calculées.

- 5 Il est apparu que les composés de formule (I) utilisés selon l'invention possèdent une activité antiperoxydante particulièrement intense puisque, ils permettent une augmentation de plus de 100 % de l'activité antiperoxydante par rapport au probucol et de plus de 300 % par rapport à la vitamine E, qui est l'antioxydant naturel de l'organisme
10 humain. Ce résultat remarquable se produit que la peroxydation soit spontanée ou induite par un système chimique.

Exemple B : ETUDE DU POUVOIR PROTECTEUR DE L'OXYDATION DES LDL DES COMPOSES DE FORMULE (I) UTILISES SELON L'INVENTION

- La capacité des composés utilisés selon l'invention à diminuer les proportions de LDL oxydées a été mesurée de la façon suivante :
15 On réalise une incubation de 24 heures regroupant des LDL natives, un système Cu^{2+} générateur de radicaux libres et les composés à tester.

- Les résultats sont obtenus après analyse du milieu par une technique chromatographique haute performance : la FPLC (Fast Protein Liquid
20 Chromatography). Le pouvoir protecteur du composé testé est déterminé après comparaison du chromatogramme obtenu avec celui du témoin positif de référence : le probucol.

- Il apparaît clairement que les composés utilisés selon l'invention ont un pouvoir protecteur très important et significativement supérieur à celui
25 du probucol.

Exemple C : ETUDE DE L'ACTIVITE INHIBITRICE DES COMPOSES DE FORMULE (I) UTILISES SELON L'INVENTION SUR LA SYNTHÈSE DE PROSTANOÏDES

- 1) ETUDE DE L'ACTIVITE INHIBITRICE SUR LA SYNTHÈSE DES PROSTANOÏDES ISSUS DE LA CYCLOOXYGENASE

Le but de cette étude est de mesurer l'activité inhibitrice des molécules utilisées selon l'invention sur la sécrétion de prostaglandine E₂ (PGE₂), un des principaux prostanoides produits par la cyclooxygénase des granulocytes humains stimulés par l'ionophore calcique A23187.

5 PROTOCOLE :

- Isolement des granulocytes humains :

Du sang veineux humain provenant de donneurs sains n'ayant pas pris de médicaments depuis 2 semaines est prélevé dans des tubes en polypropylène contenant 1 volume d'anti-coagulant (acide citrique 2,73 %, citrate de sodium 4,48 %, glucose 2 %) pour 10 volumes de sang.

10

Dans l'heure suivant le prélèvement, du dextran à 6 % est ajouté au sang (0,3 cm³/cm³ de sang). Après une incubation de 30 mn à 37° C, le plasma riche en globules blancs est centrifugé à la vitesse de 100 g pendant 5 mn à 4° C.

15 Le culot est remis en suspension dans 3 cm³ de NH₄Cl à 0,83 % (pour lyser les globules rouges contaminants) et centrifugé à une vitesse de 100 g pendant 5 mn à 4° C.

20 Le culot riche en globules blancs mono- et polynuclés est récupéré dans 5 cm³ de tampon phosphate (pH 7,4) de composition suivante (en mM) : 137 : NaCl ; 2,68 : KCl ; 8,1 : Na₂HPO₄ ; 1,47 : KH₂PO₄ ; 0,9 : CaCl₂ ; 0,5 : MgCl₂ et déposé sur 3 cm³ d'une solution de ficoll type 400 à une densité de 1,077.

25 Après centrifugation à une vitesse de 420 g pendant 30 mn à 4° C, le culot riche en granulocytes est remis en suspension dans 5 cm³ de tampon phosphate et centrifugé à une vitesse de 100 g, 5 mn à 4° C. Finalement, les granulocytes sont comptés et la densité est ajustée à 3 × 10⁶ cellules/cm³ de tampon phosphate.

- Stimulation des granulocytes par l'ionophore calcique A23187 :

Les cellules (3×10^6 cellules/cm³) sont préincubées à 37° C pendant 15 mn en absence ou en présence des produits à tester à la concentration désirée. Puis les cellules sont stimulées pendant 15 mn à 37° C avec le A23187 à 5×10^{-6} M (solution mère à 10^{-2} M dans le DMSO). Le taux basal est mesuré à partir de cellules ne recevant ni produits à tester, ni A23187.

La réaction est stoppée dans la glace et le surnageant est récupéré après centrifugation à une vitesse de 250 g pendant 5 mn à 4° C.

- Dosage de PGE₂ :

La quantité de PGE₂ produite est mesurée par un test radioimmunologique (RIA). Une gamme d'étalonnage est effectuée dans les mêmes conditions avec des concentrations communes de PGE₂.

- Résultats :

Les composés de formule (I) utilisés selon l'invention montrent de façon surprenante une activité inhibitrice de la synthèse des prostanoïdes issus de la cyclooxygénase très supérieure à celle du probucol.

A titre d'exemple, à une concentration de 10^{-5} M, les composés de formule (I) utilisés selon l'invention permettent une inhibition de la production de PGE₂ de 88 % alors que le probucol donne seulement une inhibition de l'ordre de 40 %.

2) ETUDE DE L'ACTIVITE INHIBITRICE SUR LA SYNTHÈSE DES PROSTANOÏDES ISSUS DE LA LIPOXYGENASE

L'activité inhibitrice sur la synthèse des prostanoïdes des composés de formule (I) utilisés selon l'invention est mesurée sur des cellules polynucléaires humaines lavées, en présence ou en absence du composé à tester, après activation de ces cellules par le calcium (ionophore calcique A 23187).

La production du principal prostanoloïde, issu de la lipoxygénase, produit par les cellules polynucléaires humaines : le leucotriène B₄ (LTB₄) est mesurée par un test radioimmunologique.

5 Les composés de formule (I) utilisés selon l'invention montrent donc de façon surprenante une activité inhibitrice de la synthèse des prostanoloïdes issus de la lipoxygénase très supérieure à celle du probucol.

A titre d'exemple, à une concentration de 10⁻⁵ M, les composés de formule (I) utilisés selon l'invention permettent une inhibition de la production de LTB₄ supérieure à 95 % alors que le probucol donne seulement
10 une inhibition de l'ordre de 40 %.

CONCLUSION :

Les études 1 et 2 de l'exemple C montre que les composés utilisés selon l'invention possède une intense activité inhibitrice sur la synthèse des prostanoloïdes.

15 Exemple D : ETUDE DE L'ACTIVITE ANTIINFLAMMATOIRE DES COMPOSES UTILISES SELON L'INVENTION

PRINCIPE :

20 Une inflammation expérimentale, de nature immunologique, est produite en injectant dans le coussinet plantaire de la patte du rat, un sérum anti-rat. La réaction inflammatoire se traduit par un oedème de la patte.

Le but de cette étude est de rechercher l'effet anti-inflammatoire de composés utilisés selon l'invention dans le modèle d'oedème d'origine immunologique chez le rat.

25 Les paramètres mesurés sont :

- le volume de l'oedème,
- la génération de prostaglandines E₂ (PGE₂),

PROTOCOLE :

Les animaux utilisés dans cette étude sont des rats mâles Wistar de 350 à 400 g.

- Animaux :

5 Un oedème localisé est produit au temps t_0 de l'étude par une injection intraplantaire de 0,1 cm³ de sérum de lapin anti-rat.

Des animaux témoins négatifs reçoivent une injection intraplantaire de 0,1 cm³ de liquide physiologique.

- Traitement des animaux :

10 Les produits sont mis en suspension dans de la gomme arabique. Une heure avant l'induction de l'oedème, les animaux reçoivent les produits, administrés per os, par sonde oesophagienne à une dose comprise entre 3 et 30 mg/kg.

Des animaux témoins positifs de même que les témoins négatifs reçoivent de la gomme arabique par sonde oesophagienne.

15 - Mesure du volume de l'oedème :

L'oedème est caractérisé par l'augmentation du volume de la patte, déterminée à l'aide d'un pléthysmomètre à eau.

Une mesure initiale du volume de la patte est réalisée avant tout traitement.

20 Une autre mesure est réalisée 2 heures après l'induction de l'oedème.

- Mesure de la PGE₂ :

Les animaux sont sacrifiés juste après la mesure pléthysmométrique.

25 La région enflammée est prélevée et placée dans une solution à pH 3,0 contenant 33 % de CH₃CN.

Après homogénéisation, les PGE₂ sont extraites sur colonne éthyl C₂ (Amersham) et éluées avec de l'acide formique méthylester.

Après évaporation sous azote, les PGE₂ sont solubilisées dans 200 µl de tampon phosphate.

Les concentrations de PGE₂ sont mesurées par analyse radioimmunologique.

RESULTATS :

Il apparaît que les composés utilisés selon l'invention, dès la dose de 3mg/kg, permettent une inhibition très importante de volume de l'œdème provoqué et entraînent également une baisse significative de la production de la prostaglandine E₂, qui est un des médiateurs majeurs de l'inflammation.

Exemple E : ETUDE DE LA TOXICITE AIGUE

La toxicité aiguë a été appréciée après administration orale à des lots de 3 souris (20 ± 2 grammes) de doses croissantes (0,1 - 0,25 - 0,50 - 0,75 - 1g/kg) de composés de formule (I). Les animaux ont été observés à intervalles réguliers au cours de la première journée et quotidiennement pendant les 2 semaines suivant le traitement.

Il apparaît que les composés de formule (I) sont totalement atoxiques. Aucun décès n'est observé après une administration d'une dose de 1g.kg⁻¹. On ne constate pas de troubles après administration de cette dose.

Exemple F : COMPOSITION PHARMACEUTIQUE : COMPRIMES

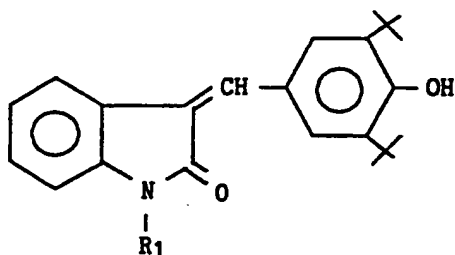
Comprimés dosés à 5 mg de 3-(3,5-ditert-butyl-4-hydroxybenzylidényl) indoline-2-one

Formule de préparation pour 1000 comprimés :

3-(3,5-ditert-butyl-4-hydroxybenzylidényl)indoline-2-one . . .	5 g
Amidon de blé	60 g
Lactose	45 g
25 Stéarate de magnésium	0,5 g
Silice	0,2 g
Hydroxypropylcellulose	0,5 g

REVENDICATIONS

1) Utilisation des composés de formule (I) :



I

5 dans laquelle R₁ représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle, et de leurs sels d'addition, lorsque R₁ représente un atome d'hydrogène, avec une base pharmaceutiquement acceptable, pour l'obtention de médicaments.

10 2) Utilisation selon la revendication 1 de la 3-(3,5-ditert-butyl-4-hydroxybenzylidényl)indoline-2-one et de ses sels d'addition avec une base pharmaceutiquement acceptable, pour l'obtention de médicaments.

15 3) Utilisation selon la revendication 1 des composés de formule (I) pour l'obtention de médicaments utiles dans le traitement ou la prévention des affections dues ou reliées à des phénomènes de peroxydation, à des dérèglements de la synthèse des prostanoïdes, et/ou à des troubles de l'agrégation plaquettaire, dans le traitement des désordres ischémiques centraux ou périphériques, des maladies inflammatoires, de la douleur, des maladies métaboliques, de l'athérome, de l'artériosclérose, des maladies respiratoires, de l'asthme, de l'emphysème, des maladies d'origine
20 immunologique, du lupus érythémateux, des réactions allergiques, de certains cancers, du vieillissement cérébral ou périphérique, et dans la prévention et le traitement des dommages dus aux traumatismes chirurgicaux et à la reperfusion d'organes.

- 4) Utilisation selon la revendication 1 des composés de formule (I) et de leurs sels d'addition avec une base pharmaceutiquement acceptable pour l'obtention de médicaments dans le traitement de l'athérome.
- 5) Utilisation selon la revendication 1 des composés de formule (I) et de leurs sels d'addition avec une base pharmaceutiquement acceptable pour l'obtention de médicaments dans le traitement de l'artériosclérose.
- 6) Utilisation selon la revendication 1 des composés de formule (I) et de leurs sels d'addition avec une base pharmaceutiquement acceptable pour l'obtention de médicaments dans le traitement des maladies inflammatoires.
- 7) Utilisation selon la revendication 1 de la 3-(3,5-ditert-butyl-4-hydroxybenzylidényl)indoline-2-one et de ses sels d'addition avec une base pharmaceutiquement acceptable pour l'obtention de médicaments dans le traitement de l'athérome.
- 8) Composition pharmaceutique contenant comme principe actif au moins un composé de formule (I) selon la revendication 1 ou un de ses sels avec une base pharmaceutiquement acceptable en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules pharmaceutiquement acceptables.
- 9) Composition pharmaceutique selon la revendication 8 renfermant le principe actif à une dose de 1 à 50 mg.
- 10) Utilisation d'une composition pharmaceutique selon la revendication 8 dans le traitement ou la prévention des affections dues ou reliées à des phénomènes de peroxydation, à des dérèglements de la synthèse des prostanoïdes, et/ou à des troubles de l'agrégation plaquettaire, dans le traitement des désordres ischémiques centraux ou périphériques, des maladies inflammatoires, de la douleur, des maladies métaboliques, de l'athérome, de l'artériosclérose, des maladies respiratoires, de l'asthme, de l'emphysème, des maladies d'origine immunologique, du lupus érythémateux, des réactions allergiques, de certains cancers, du vieillissement cérébral ou périphérique, et dans la prévention et le traitement des dommages dus aux traumatismes chirurgicaux et à la reperfusion d' rganes.

REPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE
établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

2689397

N° d'enregistrement
national

FR 9203934
FA 470196

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
E	US-A-5 124 347 (CONNOR ET AL) 23 Juin 1992 * le document en entier * -----	1-10
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5)
		A61K
Date d'achèvement de la recherche 17 NOVEMBRE 1992		Examinateur KLAVER T.
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant		

EPO FORM 1503 (01/81) (P0413)